

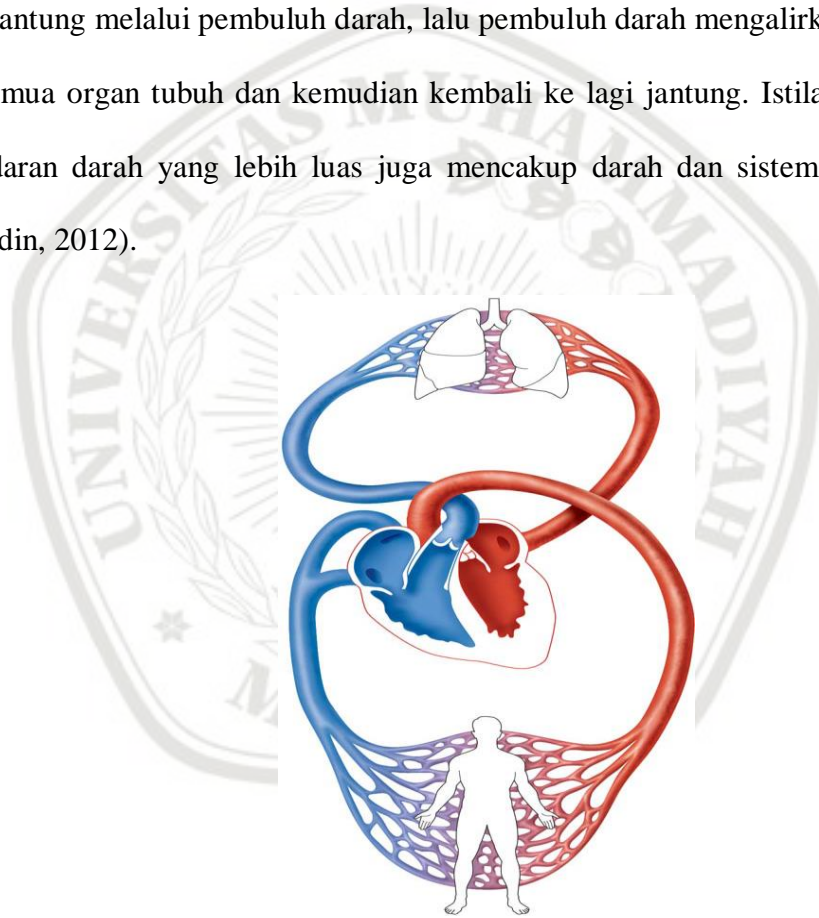
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pembuluh Darah

2.1.1 Anatomi Pembuluh Darah

Sistem kardiovaskular terdiri dari jantung dan pembuluh darah. Jantung bertugas sebagai alat pompa yang membuat darah mengalir keluar dari jantung melalui pembuluh darah, lalu pembuluh darah mengalirkan darah ke semua organ tubuh dan kemudian kembali ke lagi jantung. Istilah sistem peredaran darah yang lebih luas juga mencakup darah dan sistem limfatik (Saladin, 2012).



(Marieb Human Anatomy and Physiology, 2015)

Gambar 2.1

Sirkulasi Darah Manusia

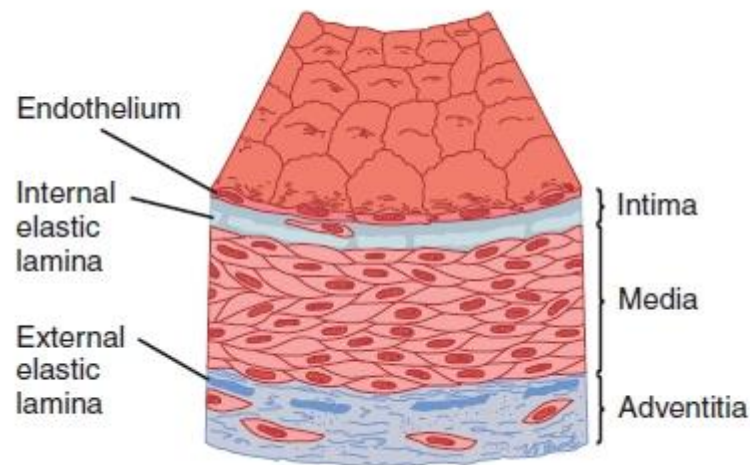
Sirkulasi darah dalam tubuh terdiri dari sirkulasi sistemik dan sirkulasi paru-paru. Sirkulasi sistemik membawa darah dari jantung melalui aorta ke seluruh tubuh, lalu kembali lagi ke jantung melalui vena cava superior dan inferior. Sirkulasi paru-paru membawa darah dari jantung melalui vena pulmonalis ke paru-paru dan kembali lagi ke jantung melalui arteri pulmonalis (Saladin, 2012).

Menurut Marieb (2015), jantung berperan sebagai alat pompa yang menjalankan dua sistem pompa secara berdampingan yaitu sirkulasi paru dan sirkulasi sistemik. Sisi kanan jantung menerima darah dengan kadar oksigen rendah dari jaringan tubuh dan kemudian memompa darah ini ke paru-paru untuk mengambil oksigen dan menghilangkan karbon dioksida. Pembuluh darah yang membawa darah ke dan dari paru-paru membentuk sirkulasi paru. Sisi kiri jantung menerima darah yang mengandung oksigen kembali dari paru-paru dan memompa darah ini ke seluruh tubuh untuk memasok kebutuhan oksigen dan nutrisi ke jaringan tubuh. pembuluh darah yang membawa darah ke dan dari seluruh jaringan tubuh membentuk sirkulasi sistemik.

Sistem vaskular terdiri dari arteri, kapiler, dan pembuluh vena yang memompa darah melalui jantung ke seluruh tubuh. Kerja utama dari sistem vaskular, merupakan pertukaran materi antara darah dan jaringan, berlangsung di kapiler. Arteri dan vena adalah memiliki fungsi yang sama pentingnya yaitu mengangkut darah antara kapiler dan jantung (scanlon, 2011). Berdasarkan ukurannya, arteri dapat diklasifikasikan menjadi arteri besar atau arteri elastis, arteri ukuran sedang atau arteri muskuler, dan arteriola (Eroschenko, 2010).

2.1.2 Histologi Pembuluh Darah Manusia

Secara histologis, dinding pembuluh darah terdiri atas tiga lapis berturut-turut dari dalam keluar yaitu tunika intima, tunika media dan tunika adventisia, dimana semakin besar pembuluhnya, semakin nyata adanya ketiga lapisan tersebut (Eroschenko, 2013).



(Ganong's Review of Physiology, 2012)

Gambar 2.2

Susunan Lapisan Pembuluh Darah Manusia

Susunan Pembuluh Darah Arteri manusia dari luar ke dalam terdiri dari 3 tunika, yaitu : tunika adventisia, tunika media, dan tunika intima. Tunika adventisia dan tunika media dibatasi oleh lamina elastika eksterna, sedangkan tunika media dan tunika intima dibatasi oleh lamina elastika interna (Eroschenko, 2010).

Bagian tunika intima yang berhubungan dengan lumen pembuluh darah terdiri dari epitel skuamos simplek yang disebut endothelium diatas membran basement dan lapisan tipis dari jaringan ikat longgar (Saladin, 2012); Pada pembuluh darah yang lebih besar, sel-sel endotel ini dilapisi oleh jaringan ikat longgar yang disebut jaringan sub endotel. Tunika media terdiri dari sel-sel otot polos dan jaringan ikat yang tersusun konsentris dikelilingi oleh serabut kolagen dan elastis. Tunika media dipisahkan dari tunika intima oleh suatu membran elastis yang disebut lamina elastica interna, dan dari tunika adventisia oleh lamina elastica externa. Kedua lamina ini tersusun dari serabut elastis dimana celah antara serabut –serabut tersebut dapat dilewati oleh zat kimia dan sel darah. Tunika adventisia terdiri dari jaringan ikat yang tersusun longitudinal dan mengandung sel-sel lemak, serabut syaraf dan

pembuluh darah kecil yang memperdarahi dinding pembuluh darah (vasa vasorum) (Scanlon, 2011).

2.1.3 Anatomi-Histologi pada Tikus dan Mencit

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) dan mencit (*Mus musculus*) merupakan hewan uji yang sering digunakan pada berbagai penelitian. Hampir 99% gen dari tikus mempunyai kemiripan dengan gen manusia, sehingga membuat hewan ini menjadi obyek penelitian yang meneliti fungsi dari tubuh manusia seperti jantung, hati, pembuluh darah, ginjal, organ reproduksi dan lain-lain. Perbandingan antara manusia, tikus putih, dan mencit dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 2.1 Perbandingan Anatomi-Histologi pada Manusia, Tikus putih (*Rattus norvegicus*) dan mencit (*Mus musculus*)

	Manusia	Tikus Putih	Mencit
Diameter aorta	26.35 mm	1.6 mm	1.06 mm
Lapisan Arteri	Tunika intima, tunika media, tunika adventisia	Tunika intima, tunika media, tunika adventisia	Tunika intima, tunika media, tunika adventisia
Lapisan Arteri: tunika intima	Jaringan ikat	Tidak terlihat	Tidak diketahui
Lapisan Arteri: tunika media	Otot polos	Otot polos	Tidak diketahui
Lapisan Arteri: tunika adventisia	Jaringan ikat kolagen	Jaringan ikat kolagen	Tidak diketahui

(Khan.H *et al*,2006)

2.1.4 Fisiologi Pembuluh Darah Manusia

Peran pembuluh darah dalam sirkulasi darah telah dikenal sejak 1628, ketika William Harvey, seorang ahli anatomi Inggris, menunjukkan bahwa darah di vena selalu mengalir ke jantung (scanlon, 2011). Ada tiga kategori utama dari pembuluh darah yaitu arteri, vena, dan kapiler. Arteri adalah pembuluh eferen dari sistem kardiovaskular yang membawa darah dari

jantung, Vena merupakan pembuluh aferen yang membawa kembali darah ke jantung dan kapiler pembuluh berdinding tipis yang menghubungkan arteri terkecil ke vena terkecil. Selain lokasi umum dan arah aliran darah, ketiga kategori pembuluh darah tersebut juga berbeda dalam susunan histologi yang menyusun struktur dinding mereka (Saladin, 2012).

Menurut Guyton dan Hall (2014), karakteristik sistem vaskular yang penting adalah bahwa semua pembuluh darah bersifat *distensible* (mudah meregang). Sifat distensibilitas arteri memungkinkan arteri tersebut untuk menyalurkan curah jantung yang bersifat pulsatil dan menimbulkan pulsasi tekanan rata-rata. Hal ini akan menyebabkan aliran darah terus menerus dan lancar melalui pembuluh darah yang sangat kecil di dalam jaringan. Vena adalah yang paling distensibel dari seluruh pembuluh. Bahkan dengan sedikit peningkatan tekanan, vena sudah dapat menampung 0,5 sampai 1,0 L darah tambahan. Oleh karena itu vena mempunyai fungsi penampungan (reservoir) untuk penyimpanan sejumlah besar darah tambahan yang dapat digunakan setiap saat dibutuhkan dimanapun dalam sirkulasi.

Sel-sel endotel terletak antara sirkulasi darah, tunika media dan tunika adventitia. Endotel memiliki peran besar dan penting yaitu merespon terhadap perubahan aliran, peregangan, berbagai zat yang beredar dalam pembuluh darah, dan mediator inflamasi. Dinding aorta dan arteri berdiameter besar lainnya mengandung jaringan elastis yang relatif besar, terutama yang terletak di lamina elastika internal dan eksternal, yang menyebabkan dinding arteri meregangkan selama sistol dan menghentak kembali selama diastole. Dinding arteriol mengandung lebih sedikit jaringan elastis dan lebih banyak otot

polos. Otot ini dipersarafi oleh serabut saraf noradrenergik, yang berfungsi sebagai konstriktor, dan kolinergik sebagai vasodilator. Arteriol merupakan resistensi utama untuk aliran darah, jika terjadi perubahan kecil saja dapat menyebabkan perubahan besar pada resistensi perifer total.

2.1.5 Kelainan Tebal Dinding Pembuluh Darah

Menurut Kumar, Abbas & Aster (2012), kelainan pada pembuluh darah dapat menyebabkan beberapa penyakit yang umum dan mematikan. Meskipun secara signifikan sebagian besar klinis penyakit vaskular disebabkan oleh lesi arteri, Gangguan vena juga dapat menyebabkan kegawatan. Kelainan pada pembuluh darah tersebut berkembang melalui dua mekanisme utama yaitu penyempitan/penyumbatan lumen pembuluh darah yang terjadi secara progresif (misal aterosklerosis) atau akut (misal trombotik atau emboli) dan melemahnya dinding pembuluh darah yang dapat mengakibatkan pelebaran dan/atau pecahnya dinding pembuluh darah tersebut.

2.1.5.1 Respon Pembuluh Darah terhadap Injuri

Trauma vaskular menyebabkan disfungsi yang merangsang sintesa matriks dan pertumbuhan sel otot polos. Pemulihan pembuluh yang cedera meliputi migrasi sel otot polos atau prekursor sel otot polos kedalam tunika intima kemudian sel-sel tersebut berkembang biak dan mensintesis ECM dengan cara fibroblast mengisi luka, membentuk neointima yang biasanya tertutup oleh lapisan sel endotel utuh. Neointimal tersebut merupakan respon yang terjadi dari segala

bentuk kerusakan vaskular atau disfungsi, termasuk infeksi, peradangan, immune injury, trauma fisik, atau paparan zat toksik.

Dengan pemulihan dan/atau normalisasi endotel pada lapisan sel, tunika intima sel otot polos dapat kembali ke keadaan non-proliferatif, tetapi tidak demikian bila respon penyembuhan menghasilkan penebalan intima yang ireversibel. Dengan paparan atau trauma berulang, dapat terjadi penebalan lebih lanjut yang mengarah ke stenosis pembuluh darah kecil dan menengah (seperti pada arteriosclerosis dan aterosklerosis).

2.1.5.2 Aneurisma

Aneurisma adalah dilatasi dari pembuluh darah jantung yang merupakan kelainan bawaan atau didapat. Penyebab pasti penyakit ini belum diketahui, terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi pembentukan aneurisma antara lain usia, hipertensi, kebiasaan merokok, dan penyakit arteriosklerosis. Aneurisma terbentuk secara perlahan selama beberapa tahun dan sering tanpa gejala. Jika aneurisma berkembang secara cepat, maka dapat terjadi robekan (ruptur aneurisma), atau kebocoran darah disepanjang dinding pembuluh darah (aortic dissection), dan gejala dapat muncul secara tiba-tiba. Aneurisma dibedakan menjadi *true* aneurisma dan *false* aneurisma, dimana "*true*" aneurisma melibatkan ketiga lapisan arteri (intima, media, dan adventitia) atau melemahnya dinding jantung; di antaranya adalah aterosklerotik dan aneurisma kongenital, serta ventrikular aneurisma yang dihasilkan dari infark miokard transmural.

“false” aneurisma (*pseudoaneurysm*) terjadi ketika defek terdapat hanya pada lapisan terluar dinding pembuluh darah (tunika adventisia), mengarah pada pembentukan hematoma ekstravaskuler yang berhubungan dengan ruang intravaskular ("pulsating hematoma").

2.1.5.3 *Vasculitis*

Menurut Hariyanto (2011), vaskulitis adalah reaksi kutaneus maupun sistemik, yang secara mikroskopik digambarkan sebagai infiltrasi sel-sel inflamatorik pada dinding pembuluh darah, dengan derajat nekrosis sel endotel dan dinding pembuluh darah yang bervariasi. Ukuran pembuluh darah yang terkena bervariasi, mulai dari arteri besar (giant cell arteritis) sampai kapiler dermis dan venula (lekocytoclastic vasculitis). Klasifikasi vaskulitis didasarkan pada beberapa kriteria, di antaranya adalah ukuran pembuluh darah yang terkena, manifestasi klinis, gambaran histopatologi, dan penyebab. Termasuk dalam golongan pembuluh darah besar adalah aorta serta arteri dan vena ukuran besar; golongan pembuluh darah sedang adalah arteri dan vena dengan ukuran sedang dan kecil; golongan pembuluh darah kecil adalah arteriola, venula, dan kapiler.

Klasifikasi vaskulitis yang paling banyak digunakan dalam aplikasi klinis adalah klasifikasi berdasarkan etiologi, yang dapat digunakan untuk membedakan penyebab primer (idiopatik) dan sekunder (ada penyakit lain yang mendasarinya). Kira-kira 50% kasus vaskulitis tidak diketahui penyebabnya (idiopatik), sementara

penyebab yang diketahui di antaranya adalah infeksi (15- 20%), inflamasi (15-20%), obat-obatan (10-15%), dan keganasan (<5%).

2.2 Aterosklerosis

2.2.1 Definisi

Aterosklerosis merupakan suatu kelainan yang terdiri atas pembentukan fibrolipid lokal di dalam bentuk plak-plak yang menonjol atau penebalan yang disebut ateroma yang terdapat di dalam tunika intima dan pada bagian dalam tunika media, ateroma kemudian berkembang, dan dapat mengalami berbagai komplikasi termasuk kalsifikasi, perdarahan, ulserasi dan trombosis (Rahayuningsih, 2012).

2.2.2 Etiologi

Etiologi aterosklerosis masih belum diketahui dengan pasti, tetapi ada beberapa faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan plak aterosklerosis. Hingga saat ini, telah diketahui bahwa kalsifikasi aterosklerosis terletak di daerah subendothelial (intimae). Menurut pendekatan klasik; diketahui bahwa proses progresif ini dimulai dan tumbuh dari intimae, yang ada di dalam lumen arteri, dan juga sebagian besar berlangsung seiring berjalannya waktu (Erzegin, 2015).

Proses yang terlibat dalam aterosklerosis meliputi koagulasi, peradangan, metabolisme lipid, cedera pada tunika intima, dan proliferasi sel otot polos. Menurut Otsuka *et al* (2015), Faktor-faktor yang mempengaruhi proses ini dapat menghambat atau mempercepat aterosklerosis. Faktor risiko yang paling umum adalah riwayat keluarga, hiperlipidemia, diabetes mellitus, merokok, hipertensi, dan kurang

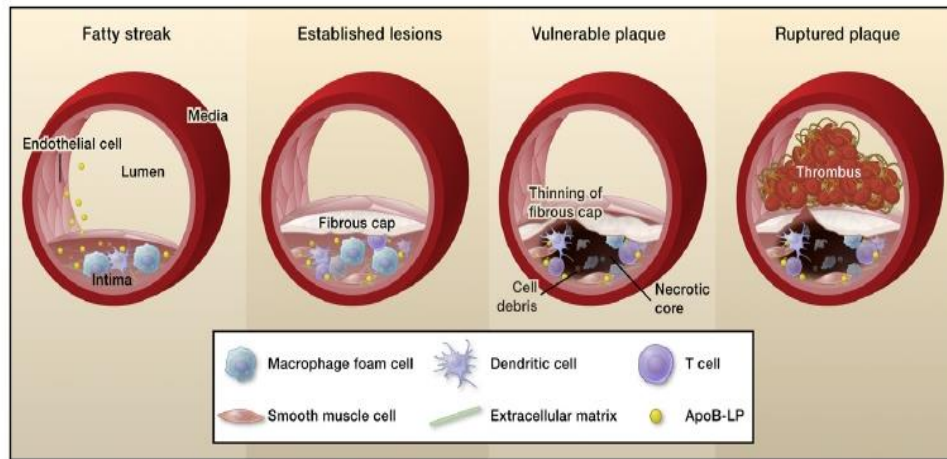
mengonsumsi makanan yang mengandung antioksidan. perkembangan lesi mulanya ditandai oleh retensi lipid dengan aktivasi molekul endotel. makrofag memainkan peran signifikan di seluruh tahap perkembangan aterosklerosis; hiperlipidemia yang disebabkan oleh infiltrasi makrofag pada tunika intima arteri merupakan salah satu perubahan patologis awal.

2.2.3 Patogenesis

Disfungsi endotel merupakan tahapan awal aterogenesis. Disfungsi endotel ditandai oleh gangguan keseimbangan vasodilatasi dan vasokonstriksi pembuluh darah, dan perubahan sifat endotel menjadi proinflamasi dan kehilangan aktivitas sebagai antitrombus. Beberapa penelitian dan literatur menunjukkan bahwa disfungsi endotel disebabkan oleh penurunan bioavailabilitas nitrit oksida (NO). NO diketahui memiliki fungsi sangat penting terhadap pembuluh darah seperti menyebabkan vasodilatasi, menghambat proliferasi sel otot polos, agregasi *platelet*, adhesi monosit dan *platelet*, oksidasi *low density lipoprotein* (LDL), ekspresi adhesi molekul dan produksi endotelin (Nurtamin, 2014).

Abnormalitas yang paling dini terjadi pada aterosklerosis adalah *fatty streak* yaitu akumulasi dari lemak yang berisi makrofag pada tunika intima. Lesi ini datar dan tidak merusak lumen dari arteri. Perjalanan penyakit dari lesi ini sesuai dengan meningkatnya penebalan dari plak. Hal ini disebabkan akumulasi yang berkelanjutan dari lipid dan proliferasi dari makrofag dan sel otot polos. Pada lesi ini *smooth muscle*

type cells membentuk *fibrous cap* diatas deposisi dari jaringan nekrotik, kristal kolesterol, dan pada akhirnya kalsifikasi pada dinding arteri.



(Moore & Tabas, 2011)

Gambar 2.3

Patogenesis Aterosklerosis

Fase awal terjadinya aterosklerosis adalah terbentuknya plak-plak ateroma yang terdapat di dalam tunika intima dan pada bagian dalam tunika media, ateroma kemudian berkembang, dan dapat mengalami berbagai komplikasi termasuk kalsifikasi, perdarahan, ulserasi dan trombosis (Moore & Tabas, 2011).

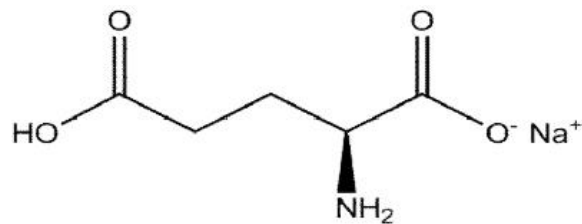
Lesi yang menebal ini yang dapat menyebabkan infark miokardium akibat peningkatan ukuran dan obstruksi dari lumen arteri atau akibat ruptur, yang menginisiasi pelepasan substansi thrombogenik dari daerah nekrotik. Dari beberapa penelitian menunjukkan plak fibrosis pada otot polos cenderung berkembang pada daerah dimana *fatty streaks* terbentuk saat kanak-kanak. Plak secara umum cenderung berkembang pada a. koroner terlebih dahulu sebelum timbul pada arteri serebral (Rahayuningsih, 2011).

Lokasi yang paling beresiko terjadinya aterosklerosis adalah aorta, dimana lebih tepatnya arcus aorta dikarenakan adanya turbulensi dari aliran pembuluh darah yang diperkirakan menjadi salah satu faktor yang berpengaruh terhadap perkembangan aterosklerosis (Tokuda *et al*, 2008).

2.2.4 Faktor Resiko

Aterosklerosis lebih mungkin untuk mengenai individu dengan kondisi tubuh yang memiliki faktor resiko tertentu. Berbagai percobaan epidemiologi telah menunjukkan bahwa risiko aterosklerosis dapat meningkat dengan merokok, hiperlipidemia, hipertensi dan diabetes. Faktor risiko ini dapat dicegah dengan langkah-langkah modifikasi gaya hidup. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi diantaranya adalah bertambahnya usia, jenis kelamin laki-laki, genetik dan yang paling penting riwayat keluarga. Namun ditemukan sekitar 20% dari kejadian kardiovaskular yang terjadi tanpa ditemukannya faktor- faktor resiko tersebut. Beberapa faktor lain telah dikaitkan untuk menjelaskan seperti peningkatan kadar *C Reactive Protein* (CRP), suatu reaktan fase akut yang disintesis terutama oleh hati, hyperhomocysteinemia, sindrom metabolik, peningkatan tingkat lipoprotein A, peningkatan plasminogen activator inhibitor, perubahan gaya hidup yang kompetitif dan stres, merupakan faktor risiko untuk perkembangan atherosclerosis (singh, 2012).

2.3 Monosodium glutamat (MSG)



(Ganesan, 2013)

Gambar 2.4

Struktur kimia MSG

MSG mempunyai struktur kimia yang tersusun atas Na, HO, C, NH, dan O dimana rantai karbonnya terikat oleh empat gugus yang berbeda.

MSG [$C_5H_8NO_4NaH_2O$] umumnya adalah garam natrium dari asam glutamat yang dihasilkan dari hidrolisa protein nabati atau larutan dari limbah penggilingan gula tebu atau bit. Kandungan MSG terdiri dari glutamat, natrium, dan air dengan persentase masing-masing 78,2%, 12,2%, dan 9,6% (Sukawan, 2008). Glutamat adalah salah satu asam amino alami yang ditemukan di sebagian besar makanan seperti produk susu, daging, ikan dan banyak sayuran seperti jamur dan tomat. MSG dikenal sebagai zat aditif pada makanan, dan banyak digunakan di untuk meningkatkan rasa dari berbagai olahan makanan dan makanan ringan. Meskipun digunakan secara luas sebagai bumbu makanan, ada laporan yang menunjukkan bahwa MSG mempunyai efek toksik bagi manusia dan hewan coba terutama pada dosis tinggi (Umukoro, 2015).

2.3.1 Monosodium Glutamat dalam Tubuh Manusia

Menurut Guyton & Hall (2013) glutamat juga diproduksi dalam tubuh dan memainkan peran penting dalam metabolisme manusia, fungsi tersebut antara lain sebagai substansi untuk sintesa protein, pasangan transaminasi dengan α -ketoglutarate, prekursor glutamin, prekursor

dari N-acetylglutamate, juga sebagai neurotransmitter (sebagai prekursor dari neurotransmitter Gamma Amino Butiric Acid (GABA)).

Dalam tubuh manusia, MSG mempunyai beberapa efek negatif dimana banyak organ tubuh dapat terkena efek negatif MSG, misalnya pada jaringan otak, jantung, hati, ginjal, usus halus dan bronkus. MSG juga dapat merusak sistem metabolisme tubuh sehingga menyebabkan obesitas (Husarova & Ostatnikova, 2013).

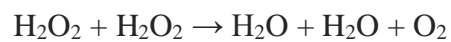
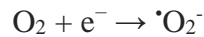
2.3.2 Monosodium Glutamat pada Pembuluh Darah

Glutamat secara cepat dimetabolisme oleh usus dan hati. Glutamat diserap ditransaminasikan ke bentuk alanin dengan piruvat. Alanin tersebut bersama asam amino karboksilat menghasilkan oksaloasetat atau α -ketoglutarat. Sebagian glutamat dikonversikan oleh usus dan hati ke bentuk mukosa dan laktat, kemudian dialirkan ke dalam darah perifer (Sukawan, 2008).

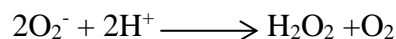
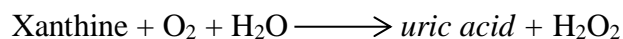
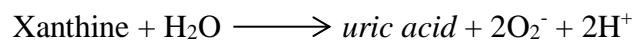
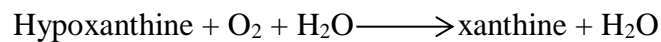
MSG dapat menjadi penyebab dari stress oksidatif dengan melakukan pengamatan efek konsumsi MSG pada marker stress oksidatif seperti Lipid peroksidase (LPO); enzim yang menginisiasi radikal bebas seperti xanthine oksidase (XOD); enzim pembersih radikal bebas seperti superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), glutathione (GSH); dan enzim metabolisme seperti glutathione peroxidase (GPx), dan glutathione reductase (GR) (Singh & Ahluwalia, 2012).

MSG menghasilkan perubahan profil lipid dengan elevasi Reactive Oxygen Species (ROS), pembentukan dan pengurangan aktivitas

antioksidan. Reaksi reduksi molekul oksigen (O_2) menghasilkan superoksida ($\bullet O_2$) dan merupakan prekursor dari sebagian besar ROS, dimana dismutasi dari superoksida menghasilkan hidrogen peroksida (H_2O_2) yang pada akhirnya sebagian dikurangi menjadi radikal hidroksil ($OH\bullet$) atau sepenuhnya direduksi menjadi air (Sharma *et al*, 2012)

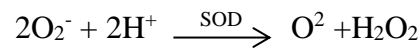


Peningkatan kadar glukosa dapat menghasilkan peroksidasi lipid membran dan sel darah merah yang dimungkinkan karena enolization glukosa sehingga mengurangi molekul oksigen dan menghasilkan α -keto aldehida dan radikal bebas intermediet (Ganesan, 2013). Peroksidasi ini dapat mempengaruhi fluiditas, *cross-linking*, struktur dan fungsi membran sel. XOD diketahui dapat mengkatalisis reduksi nitrat dan nitrit menjadi nitrit oksida sekaligus menyebabkan pembentukan radikal superoksida yang nantinya dapat menyebabkan peradangan (Yulianto, 2009).



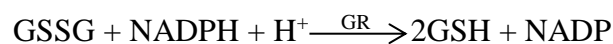
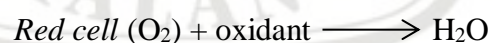
Superoxide dismutase (SOD) adalah enzim yang mengkatalisis dismutasi superoksida menjadi oksigen dan hidrogen peroksida. SOD memiliki peran

sebagai antioksidan yang cukup penting dalam hampir semua sel yang terpapar oleh oksigen (Sharma, *et al*, 2012).



Katalase (CAT) merupakan enzim penting yang bertanggung jawab untuk konversi hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen. CAT sangat efisien dan satu enzim katalase dapat mengkonversi 40 juta molekul hidrogen peroksida per-detik. Enzim ini diperlukan untuk mencegah hidrogen peroksida terakumulasi ke tingkat berbahaya. Hidrogen peroksida adalah oksidator kuat yang bila kadarnya meningkat dalam tubuh dapat menyebabkan kerusakan sel dari stres oksidatif (Imlay, 2013).

Glutathion (GSH) adalah antioksidan penting yang bertanggungjawab dalam menginaktivasi berbagai metabolit, GSH juga mempunyai peran utama dalam biotransformasi dan eliminasi xenobiotik, dan melindungi sel terhadap stres oksidatif (Pavarino *et al*, 2013). Enzim yang berperan penting untuk pertahanan tubuh terhadap radikal bebas adalah Glutathion Peroxidase (GPX) dan Glutathion Reductase (GR).



GPX banyak ditemukan terutama pada liver, ginjal, dan eritrosit yang berfungsi mengkatalisis reduksi hidroperoksida, termasuk hidrogen peroksida, dengan mengurangi glutathione dan berfungsi untuk melindungi sel dari kerusakan akibat oksidatif (Ismail *et al*, 2012). GR diperlukan untuk konversi dari glutathione teroksidasi (GSSG) ke glutathion tereduksi

(GSH) secara bersamaan akan mengoksidasi nicotinamide adenin dinukleotida fosfat (NADPH) tereduksi yang penting untuk stabilitas dan integritas sel darah merah (Tangdongan & Ulsu, 2015).

